

München, 1960

**Die Blockierung
der hyaluronidasehemmenden Wirkung des
Phenylbutazons durch Sympathicolytica, Antihistaminica
und heparininaktivierende Substanzen**

(Untersuchungen am Menschen)

Maria Vogel

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

DIE BLOCKIERUNG DER HYALURONIDASEHEMMENDEN WIRKUNG
DES PHENYLBUTAZONS DURCH SYMPATHICOLYTICA, ANTIHISTAMINICA
UND HEPARININAKTIVIERENDE SUBSTANZEN
(Untersuchungen am Menschen)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maria Vogel

aus
Hörzhausen

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 10. 1960

"UNI"-Druck, München 13, Amalienstr. 85

I N H A L T

Seite

Problematik	
Eigene Versuche	2
Methodik	2
Versuchsreihen	4
Berechnung und statistische Auswertung	6
Diskussion	15
Tabellenanhang	17
Abbildungsanhang	52
Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis	61



PROBLEMATIK

In früheren Versuchen von M a t h i e s (1-8) u. Mitarb. (9-13) wurde gezeigt, daß antirheumatisch wirksame Substanzen und Behandlungsmethoden ihren hyaluronidasehemmenden Effekt über eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark ausüben. In diesen Versuchen fand sich, daß Salicylate, Glucocorticoide, Phenylbutazon, Chloräthylbenzmethoxazon und Moorbäder nur bei intakten und hypophysektomierten Ratten einen hyaluronidasehemmenden Effekt ausüben, der bei adrenaletomierten Ratten ausbleibt. Die Ergebnisse dieser Versuche besagen, daß demnach die Nebenniere für die Hyaluronidasehemmung durch die geprüften Substanzen erforderlich ist. Da aber nach den Arbeiten von D o m e n j o z (14) die Ascorbinsäure- und Cholesterindepletion der Nebenniere bei hypophysektomierten Tieren unter in der Rheumatherapie üblichen Substanzen ausbleibt, obwohl nach den Versuchen von M a t h i e s (1-8) u. Mitarb. (9-13) bei hypophysektomierten Ratten die Hyaluronidasehemmung erhalten ist, ist zu schließen, daß eine inkretorische Funktion der Nebennierenrinde nicht für das Zustandekommen einer Hyaluronidasehemmung maßgebend sein kann. Es bleibt demnach anzunehmen, daß die Hyaluronidasehemmung an eine Nebennierenmarkfunktion mit Ausschüttung von Adrenalin bzw. Noradrenalin gebunden ist. Diese Annahme erfährt durch die Versuche von M a t h i e s (15) und S c h e u f e l e (16) eine Stütze, nach denen Adrenalin und Noradrenalin bei adrenaletomierten Tieren eine Hyaluronidasehemmung gleicher Größenordnung hervorruft. S c h m i d t (17), P o u l a n t z a s (18) und L i n g n a u (19) haben zeigen können, daß nach Gabe von Ergotamin-tartrat als Adrenolyticum die Hyaluronidasehemmung durch Na-Salicylat, Prednisolon und Moorbädern bei intakten Ratten ausbleibt. Versuche von M a t h i e s (15), S c h e u f e l e (16) und S c h l i e r f (12) lassen erkennen, daß die Hyaluronidasehemmung erst nach Abklingen der primären Katecholaminwirkung auftritt, und zwar auch dann, wenn die genannten Katecholamine über längere Zeit als Dauerinjektion appliziert werden. Das Auftreten des hyaluronidasehemmenden Effektes ist demnach nicht an eine zeitliche Abhängigkeit der Katecholaminwirkung gebunden, sondern wir müssen annehmen, daß eine Reaktionsfolge erst nach Abklingen der Katecholaminwirkung in Gang gesetzt wird. Es steht noch nicht fest, welche vermutlich körpereigenen Substanzen, die letztlich die Hyaluronidasehemmung bedingen, nach Abklingen einer Katecholaminwirkung aus der Nebenniere ausgeschütteter Katecholamine freigesetzt werden. Nach M a x e i n (20) und W e i ß (21) sind Heparin und Histamin in Erwägung zu ziehen. Nach den Versuchen von M a x e i n (20) fällt die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins durch Protaminsulfatgabe aus.

K o n t i s (22) konnte zeigen, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins durch Avil als Antihistaminicum im Rattenversuch aufgehoben wird bzw. negative Werte annimmt. W e i ß (21) hat nachgewiesen, daß beim Menschen die hyaluronidasehemmende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin nach Avilgabe verschwindet.

Am Beispiel des Phenylbutazons sollte die hier vorgelegte Arbeit die Verhältnisse klären, die beim Menschen vorliegen. Es sollte gezeigt werden, ob diese hyaluronidasehemmende Wirkung wie im Rattenversuch durch Ergotamintartrat und Protaminsulfat aufgehoben werden kann. Weiter sollte untersucht werden, inwieweit auch ein Antihistaminicum in der Lage ist, die Hyaluronidasehemmung durch Phenylbutazon aufzuheben. Versuche am Menschen haben den Vorteil, daß mit der von uns angewandten Methode Kontrollen über einen längeren Zeitraum möglich sind, die mit der bei Versuchstieren angewandten Methode wegen der Kleinheit der zur Verfügung stehenden Körperoberfläche entfallen.

EIGENE VERSUCHE

Methodik

Zu den Versuchen wurden gesunde männliche und weibliche Versuchspersonen im Alter von 20 - 27 Jahren herangezogen. Die Hemmung der Hyaluronidase wurde mittels eines auf dem Spreading-Effekt beruhenden Testes gemessen. Dazu wurde eine Farbstoff- bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Lösung streng intracutan injiziert. Das in den Rattenversuchen von J a n k o w s k i (9), S c h e u f e l e (16), P o u l a n t z a s (18), S c h l i e r f (12) und R ö s c h (13) bewährte Evansblau zeigte sich insofern als unangenehm für Versuche am Menschen, als der Farbstoff erst nach ca. 8-20 Wochen völlig resorbiert war. Versuche, einen anderen geeigneten Stoff zu finden, schlugen jedoch fehl. Prontosil schien wegen seiner schnellen Resorption aus der Haut anfangs sehr gut geeignet. Untersuchungen zusammen mit W e i ß (21) ergaben jedoch, daß die Methodik zu ungenau wurde. In eigenen Vergleichsversuchen (10 Versuche bei 2 Versuchspersonen), bei denen gleichzeitig je 0,1 ccm Prontosil und Prontosil+Hyaluronidase (7,5 I.E.) sowie Evansblau und Evansblau+Hyaluronidase gespritzt wurden, ergab sich bei den reinen Prontosil-Quaddeln eine durchschnittliche Größe von 72 qmm, bei den Prontosil+Hyaluronidase-Quaddeln eine durchschnittliche Größe von 78 qmm. Das bedeutet also eine Differenz von 6 qmm. Dies

liegt natürlich noch im Bereich der Fehlerbreite, weshalb Prontosil als Indikator ungeeignet erschien. Es erhebt sich damit die Frage, ob Prontosil selbst auf die Hyaluronidase hemmend wirkt, oder ob eine gehemmte Ausbreitung durch andere Faktoren zustande kommt. Dagegen betrug die durchschnittliche Größe einer reinen Evansblau-Quaddel (0,1 ccm) 77 qmm, bei der Evansblau+Hyaluronidase-Quaddel (7,5 I.E. Hyaluronidase) im Durchschnitt 141 qmm. Hier ist die Differenz so groß, daß hinreichend genau gearbeitet werden kann. Aus diesem Grunde mußte doch auf das Evansblau als Testfarbstoff zurückgegriffen werden. Für alle weiteren Versuche wurde pro Quaddel je 0,1 ccm einer in physiologischer NaCl-Lösung gelösten 0,6% igen Evansblau-Lösung i.c. gespritzt. Zur Herstellung der Farbstoff+Hyaluronidase-Lösung wurden in einer Trockenampulle Kinetin (= 150 I.E.) 2 ccm der oben genannten Farbstoff-Lösung gelöst. Auch von dieser Lösung wurde pro Quaddel 0,1 ccm injiziert. Um die Quaddeln sicher i.c. injizieren zu können, wurden kurze 20iger Kanülen verwandt. Zur genauen Injektion wurden 1 ccm Tuberculinspritzen herangezogen. Als Injektionsstellen wurden die Bauchhaut und die Streckseite der Oberschenkel gewählt, da sich ergeben hatte, daß die Hemmung an beiden Injektionsstellen voneinander abweichende Werte vor allem in ihrem zeitlichen Ablauf zeigte. Als Ursache kann der von H e i m (25) und K o c h , H e i m und E s c h w e i l e r (26) bei Großtieren festgestellte Unterschied des Hyaluronsäuregehaltes verschiedener Körperteile diskutiert werden. Zur Erreichung einer möglichst großen Genauigkeit wurden Doppelbestimmungen durch Setzen von je 2 gleichen Quaddeln durchgeführt.

Nach M a d i n a v e i t i a (23) verläuft das Spreading zweiphasisch, jedoch sei lediglich die innerhalb der ersten 10 Minuten ablaufende Reaktion sicher ein Effekt der Hyaluronidase. Nach G i b i a n (24) beruht die durch Hyaluronidase verstärkte aktive Diffusion einer Quaddel auf dem Druck, den das Flüssigkeitsdepot auf seine Umgebung ausübt. Nach Ablauf der ersten 10 Minuten stünden Resorptionsvorgänge im Vordergrund. In Anlehnung an diese Autoren wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls 10 Minuten post injectionem die Ausbreitung der Quaddel abgelesen. Die Farbfleckkonturen wurden auf einen Filmstreifen übertragen. Nach den übertragenen Werten wurde dann der Flächeninhalt planimetrisch bestimmt.

In einigen Fällen bereitete das Ablesen der Quaddelgröße insofern keinerlei Schwierigkeit, als die Ausbreitung der Flüssigkeitsmenge durch Erhebung der Quaddeln über das Hautniveau eine scharfe Abgrenzung darstellte. In den Fällen, in denen die genannte Erhebung nicht so deutlich erschien, war eine Ab-

grenzung der Farbstoffausbreitung dadurch besser zu definieren, wenn die Farbstoffflecken nicht von oben, sondern schräg von der Seite betrachtet wurden. Durch dieses Vorgehen ergab sich eine gleiche Quaddelgröße unter den gleichen Voraussetzungen.

Nach Injektion der zu prüfenden Substanz (siehe die einzelnen Versuchsreihen) wurden zu verschiedenen Zeiten erneut Farbstoff- und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln gesetzt und aus der Hemmung der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln im Vergleich zu der Quaddelgröße vor Injektion der Mittel das Ausmaß des hyaluronidasehemmenden Effektes bestimmt. Das Ausbleiben der Hemmung wurde durch Applikation eines Sympathicolyticums (Ergotamin-tartrat = Gynergen), Antihistaminicums (Avil) und einer heparininaktivierenden Substanz (Protaminsulfat) erreicht. An subjektiven Erscheinungen traten bei der relativ hohen Gynergendosis in den meisten Fällen vorübergehend Schwindel, Übelkeit und Brechreiz auf. Bei Applikation von Protaminsulfat wurden von der Injektionsstelle ins Bein ausstrahlende Schmerzen angegeben, die erst nach 2-3 Tagen wieder völlig verschwanden. Bei Avil waren keine Nebenerscheinungen zu beobachten. Einzelheiten über Dosen und Applikationsweise der betreffenden Substanzen sind in den Versuchsreihen näher aufgeführt.

1. Versuchsreihe

Es wurden den Versuchspersonen zunächst reine Farbstoff-Quaddeln und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in der oben genannten Zusammensetzung bzw. Verdünnung gesetzt und die Ausbreitung nach Ablauf von 10 Minuten abgelesen. Sodann wurden 0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht i.m. injiziert, gleichzeitig wieder eine reine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt (= 0' nach Hemmstoffgabe, wobei der Hemmstoff bereits seine Wirkung auf die bei 0' gesetzten Quaddeln ausübt). Alle weiteren 10 Minuten wurden nun erneut eine reine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Die ebenfalls nach 10 Minuten gemessene Ausbreitung wurde mit den Werten vor Applikation von Butazolidin in Relation gesetzt. Der Verlauf der Hemmung wurde über 120 Minuten verfolgt. Zur Erhöhung der Genauigkeit wurden die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln zum Teil doppelt gesetzt, deren Mittelwert später bei der Berechnung des methodischen Fehlers herangezogen wurde. Es ergab sich eine deutliche Hemmung der Hyaluronidase. Die Einzelergebnisse gehen aus den Tabellen 27 und 28 (Einzelwerte) und 1 und 2 (Mittelwerte) hervor.

2. Versuchsreihe

Es wurden 0,5 mg Ergotamintartrat s.c. injiziert. Nach 20 Minuten wurden eine reine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Nach 30 Minuten wurden 0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht i.m. injiziert. Die sonstige Versuchsanordnung und die Zeitpunkte der Injektionen der Quaddeln nach Butazolidin waren wie in Versuchsreihe 1. Die Gesamtversuchsdauer betrug 80 Minuten. Die Hemmung war annähernd aufgehoben, wobei die Unterschiede der Farbstoffflecken nicht mehr statistisch zu sichern waren. Tabellen 29 und 30 (Einzelwerte) und 3 und 4 (Mittelwerte).

3. Versuchsreihe

Bei sonst gleicher Versuchsanordnung und einer Gesamtversuchsdauer von 100 Minuten wurden 0,6 mg Ergotamintartrat statt 0,5 mg s.c. 30 Minuten vor Injektion von 0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht appliziert. Die Hemmung war aufgehoben. Tabellen 31 und 32 (Einzelwerte) und 5 und 6 (Mittelwerte).

4. Versuchsreihe

20 Minuten vor Applikation von 0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht wurden 2,0 ccm Avil (= Antihistaminicum) i.m. injiziert. Die Vergleichsquaddeln vor Butazolidininjektion wurden 10 Minuten nach Avilapplikation gesetzt. Die Gesamtversuchsdauer betrug 100 Minuten. Die Hemmung war aufgehoben. Tabellen 33 und 34 (Einzelwerte) und 7 und 8 (Mittelwerte).

5. Versuchsreihe

Es wurden 5,0 ccm Protaminsulfat streng intragluteal injiziert. Gleichzeitig wurden eine reine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Nach 10 Minuten wurden 0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht i.m. appliziert. Übrige Versuchsanordnung wie in den vorhergehenden Versuchsreihen bei einer Gesamtversuchsdauer über 90 Minuten. Die Hyaluronidasehemmung war auch in dieser Versuchsreihe aufgehoben. Tabellen 35 und 36 (Einzelwerte) und 9 und 10 (Mittelwerte).

Berechnung und statistische Auswertung

1. Fragestellungen und Gliederung der statistischen Untersuchungen

Entsprechend der Problemstellung, die den Versuchen zugrunde lag, hatte die statistische Auswertung folgende Fragen zu beantworten.

1. Für jede Teilversuchsreihe war zu prüfen, ob die Ausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddeln über den gesamten Versuchsablauf hinweg im wesentlichen konstant ist, d.h. ob eventuelle Schwankungen als zufällig angesehen werden dürfen.
2. Für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln war einzeln für jede Teilversuchsreihe zu prüfen, ob sich ihre Diffusionsgeschwindigkeit im Verlaufe des Versuches ändert, und ob es sich hierbei um solche Änderungen handelt, die als ein Effekt der Medikation gelten können.
3. Eventuelle Schwankungen in der Ausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddeln sind bedingt durch experimentelle Fehler (Ablesefehler u.a.) sie können jedoch auch Ausdruck gewisser biologischer Schwankungen sein, die sich statistisch nicht erfassen lassen. Bei denjenigen Versuchsreihen, bei denen sich eine Änderung in der Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln statistisch nicht nachweisen läßt, kann dies seine Ursache darin haben, daß entweder der Effekt zu klein ist, um bei der kleinen Zahl der Probanden statistisch erfaßt werden zu können, oder, daß überhaupt kein Effekt auftritt. In diesem Falle müßten kleine Schwankungen in der Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln parallel zu denjenigen der Farbstoff-Quaddeln auftreten, soweit es sich hierbei nicht um experimentelle Fehler sondern um biologische Schwankungen, etwa in der Permeabilität der Haut, handelt. Für diejenigen Versuchsreihen, bei denen auf Grund der biologischen Hypothese keine Hyaluronidasehemmung auftreten dürfte, hatte daher die statistische Untersuchung zu prüfen, ob das Verhalten der beiden Quaddel-Typen als gleichartig angesehen werden kann.
4. Es war schließlich noch zu prüfen, ob und in welcher Weise sich die beiden Teilversuchsreihen a) und b) jeweils unterscheiden, d.h. inwieweit die Versuchsergebnisse von der jeweiligen Meßstelle abhängen.

Die nunmehr folgende Darstellung der statistischen Untersuchungen und Ergebnisse ist entsprechend diesen 4 Fragestellungen gegliedert. Ein einleitender Abschnitt dient der Charakterisierung der Versuchsergebnisse durch statistische Parameter.

2. Statistische Parameter

Die während einer Versuchsreihe, zu einem bestimmten Zeitpunkt ab Medikation, an den Probanden bestimmten Flächeninhalte der Quaddeln faßten wir als eine Stichprobe aus einer Normalverteilung auf, und charakterisierten sie dementsprechend durch ihren empirischen Mittelwert $\bar{x}$ und ihre empirische Varianz s^2 . Diese beiden Größen sind Schätzwerte des Erwartungswertes $\bar{m}$ und der Varianz σ^2 der jeweiligen Normalverteilung. Die Werte von $\bar{x}$ und s^2 finden sich in den Tabellen 1 bis 10.

Im Hinblick auf spätere Erörterungen möchten wir bereits hier auf folgenden Umstand hinweisen. Die Varianzen s^2 zu jedem Zeitpunkt sind ein Maß für die Abweichung der Meßwerte vom Mittelwert. Die in den Tabellen angegebenen Werte zeigen, daß diese Varianzen sowohl für die Farbstoff- als auch für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel durchwegs sehr groß sind. Dies bedeutet, daß sich die Probanden hinsichtlich der Diffusionsgeschwindigkeiten sehr stark unterscheiden. Da diese Unterschiede bereits bei den Quaddeln auftreten, die 10 Minuten vor Medikation gesetzt wurden, ist zu vermuten, daß es sich hier bei um spezifische Unterschiede zwischen den Probanden hinsichtlich ihrer Ausgangslage handelt. Für die Beurteilung der Versuche ist es von entscheidender Bedeutung, ob diese Unterschiede über den gesamten Versuchsablauf hinweg annähernd konstant bleiben d.h., ob die Probanden zwar auf verschiedenem Niveau, jedoch sonst gleichartig reagieren. Trifft diese Annahme zu, müssen die empirischen Varianzen s^2 zu den einzelnen Zeitpunkten einer Versuchsreihe untereinander homogen sein. Es wurde daher mit dem Test von BARTLETT geprüft, ob es zulässig ist, bei den weiteren Untersuchungen von dieser Hypothese auszugehen. Die hierbei errechneten Chi-Quadrat-Werte $\chi^2_{\text{emp.}}$, die Zahl der Freiheitsgrade n der zugehörigen Chi-Quadrat-Prüfverteilung, sowie die Überschreitungswahrscheinlichkeit p , die $\chi^2_{\text{emp.}}$ in der Prüfverteilung zukommt, sind am Fuße jeder Tabelle angegeben.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeit p ist in keinem Falle kleiner als 5 %, d.h. die obige Hypothese braucht nicht verworfen zu werden. Ganz besonders sei darauf hingewiesen, daß mit Ausnahme einer einzigen Versuchsreihe

(Versuchsreihe 1) die Überschreitungswahrscheinlichkeit sogar wesentlich größer ist als 50 %, in den meisten Fällen sogar mindestens 90 % beträgt. Diese hohe Überschreitungswahrscheinlichkeit ist ein heuristischer (k e i n statistischer) Hinweis darauf, daß die Probanden - abgesehen von den durch die Ausgangslage bedingten absoluten Unterschieden - sehr gleichartig reagieren.

3. Varianz-Analysen zur Prüfung des Verhaltens der Farbstoff-Quaddeln und der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln

Um das Verhalten der Farbstoff-Quaddeln und dasjenige der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln statistisch zu untersuchen, wurde jeweils eine zweifache Varianz-Analyse durchgeführt. Dieses Verfahren berücksichtigt die verschiedene Ausgangslage der Probanden, und geht dabei von der Annahme aus, daß sich die Quaddeln, von einem Zeitpunkt zum anderen, bei allen Probanden um den gleichen Betrag ändern, unabhängig von der jeweiligen Ausgangslage des Probanden. Ein Schätzwert für diese Änderung ist die Differenz zwischen den zu diesen Zeitpunkten gehörigen empirischen Mittelwerten $\bar{x}$.

Die Abweichungen der Meßergebnisse von dieser Hypothese kommen in den Varianz-Analysen als "Wechselwirkung Zeiten-Probanden" zum Ausdruck. Da eine bessere Schätzung für die Variabilität zwischen dem Verhalten der Probanden nicht zur Verfügung steht, wurde die Wechselwirkung als Schätzung dieser Variabilität angesehen und den statistischen Prüfungen zugrundegelegt.

Die in den Varianz-Analysen ermittelten Varianz-Komponenten sind in den Tabellen 11 .. 15 in der üblichen Form zusammengestellt. Die "Varianz zwischen den Probanden" bringt die Unterschiede zwischen den Probanden hinsichtlich ihres "Reaktionsniveaus" zum Ausdruck; die "Varianz zwischen den Zeiten" drückt die relativen Änderungen der Quaddelgrößen aus. Der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ zwischen diesen Varianzen und der Wechselwirkung "Zeiten-Probanden" findet sich ebenfalls in den Tabellen. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit p , die den Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung zukommt, findet sich gleichfalls in den Tabellen, sofern sie nicht größer als 5 % ist.

Die Varianz-Analysen ergaben im einzelnen:

3. 1. Einfluß des Zeitpunktes der Bestimmung

a) Reine Farbstoff-Quaddel

In allen Versuchsreihen ist bei der reinen Farbstoff-Quaddel die Varianz zwischen den Zeiten entweder zahlenmäßig kleiner als die Wechselwirkung "Zeiten-Probanden", oder die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten $F_{emp.}$ zwischen diesen beiden Varianzen ist größer als 5 %. Die statistische Untersuchung liefert somit keinen Hinweis dafür, daß durch die Medikation eine systematische Änderung der reinen Farbstoff-Quaddeln bewirkt wird.

b) Farbstoff + Hyaluronidase - Quaddel

Bei den Versuchsreihen 1a und 1b besitzt der Varianz-Quotient zwischen der Varianz "Zwischen den Zeiten" und der "Wechselwirkung Zeiten-Probanden" eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von höchstens 0,1 %. Somit liegen statistisch streng gesicherte Unterschiede in den Größen der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln zwischen den einzelnen Zeitpunkten vor. Da bei den gleichen Versuchen die reinen Farbstoff-Quaddeln wesentlich unverändert geblieben sind, kann es als statistisch gesichert angesehen werden, daß die Medikation einen zeitabhängigen Einfluß auf die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln ausübt. (Irrtums wahrscheinlichkeit für diese Aussage höchstens 0,1 %).

Bei den übrigen Versuchsreihen (2, 3, 4, 5) besitzt entweder der entsprechende Varianz-Quotient eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die größer als 5 % ist, oder die Varianz zwischen den Zeiten ist zahlenmäßig kleiner als die Wechselwirkung. Bei diesen Versuchsreihen ist somit eine zeitabhängige Änderung in der Größe der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel statistisch nicht nachweisbar. Die Hypothese, daß bei diesen Versuchsreihen keine Hyaluronidasehemmung eintritt, wird somit durch die statistischen Untersuchungen nicht widerlegt.

3. 2. Unterschiede zwischen den Probanden

Der Varianz-Quotient zwischen der Varianz "Zwischen den Probanden" und der Wechselwirkung besitzt bei allen Versuchsreihen eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von höchstens 0,1 %. Es bestehen somit statistisch hoch gesicherte Unterschiede in den Reaktionsniveaus der Probanden, wobei diese Aussage gleichmäßig für die reine Farbstoff-Quaddel als

auch für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gilt. Es sei darauf hingewiesen, daß wir bei den Tierversuchen zwischen den Tieren *keine*, auch nur annähernd so große Unterschiede in den Reaktionsniveaus feststellen konnten.

4. Der zeitliche Ablauf der Hyaluronidasehemmung bei der Versuchsreihe 1

Für die genannte Versuchsreihe hatte die Varianz-Analyse ergeben, daß die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln im Ablauf des Versuches wesentliche Änderungen erfahren. Die weitere statistische Untersuchung hatte zu klären, zwischen welchen Zeitpunkten diese Änderungen statistisch wesentlicher Art sind. Dies geschah nach dem von DUNCAN entwickelten Test für den simultanen Vergleich mehrerer Mittelwertsdifferenzen.

In den Tabellen 16 und 17 ist für jede der beiden Teilversuchsreihen 1a bzw. 1b, oberhalb der Diagonalen, die mittlere Abnahme (in qmm) der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zu dem am Kopf der Spalte gegenüber dem am Anfang der Zeile stehenden Zeitpunkt angegeben. Spiegelbildlich zur Diagonalen ist für jede dieser Änderungen aufgeführt, ob sie statistisch wesentlicher Art ist oder nicht; und zwar ist im ersten Falle die Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben, mit der diese Aussage behaftet ist.

Es ist notwendig, in diesem Zusammenhang auf den folgenden Umstand hinzuweisen. Die Größe der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel *vor* der Medikation ist ebenso wie diejenige der reinen Farbstoff-Quaddel außerordentlich stark abhängig von dem jeweiligen Probanden (s. oben 3.2.). Es muß daher vermutet werden, daß auch die jeweiligen Änderungen, welche die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln nach der Medikation erfahren, eine Abhängigkeit von dem jeweiligen Probanden besitzen. Andererseits gingen wir bei der statistischen Auswertung mittels Varianz-Analysen von der Annahme aus, daß *keine* solche Abhängigkeiten vorliegen. Die Abweichungen der tatsächlichen Meßergebnisse von dieser Annahme, die "Wechselwirkung Zeiten-Probanden" ist bei allen Versuchsreihen im Vergleich zu den Unterschieden in den Ausgangslagen der Probanden sehr klein. Da es sehr schwierig sein wird, die Abhängigkeit der Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel von den

Probanden statistisch zu erfassen (über die hierbei auftretenden Schwierigkeiten soll in einer methodischen Arbeit berichtet werden), erscheint es uns durchaus vernünftig in 1. Näherung bei allen Probanden eine gleichgroße Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel von einem Zeitpunkt zum anderen anzunehmen. In diesem Sinne wird durch die Tabellen 16 und 17 das Verhalten jedes einzelnen Probanden zum Ausdruck gebracht. Die Genauigkeit der darin angegebenen Werte ergibt sich aus den am Fuße der Tabellen angegebenen mittleren Fehlern. Nach unseren, bei Rattenversuchen gewonnenen Erfahrungen über die Genauigkeit der experimentellen Technik, liegen diese mittleren Fehler im Bereich des durch die Versuchstechnik bedingten experimentellen Fehlers. (Es ist kaum anzunehmen, daß der experimentelle Fehler bei den Versuchen am Menschen wesentlich anders ist.)

Auf die Frage, inwieweit es sinnvoll, beim Menschen die Hyaluronidase-hemmung in ähnlicher Weise wie bei Ratten in Prozenten auszudrücken, werden wir weiter unten noch eingehen.

5. Zusammenhang zwischen Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel und reiner Farbstoff-Quaddel bei den Versuchsreihen 2 - 5

Die Varianz-Analyse hatte für diese Versuchsreihen ergeben, daß eine statistisch faßbare Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel im Ablauf der Versuche nicht auftritt. Um diese Aussage zu verschärfen, erschien es uns zweckmäßig, die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel und die reine Farbstoff-Quaddel bei diesen Versuchsreihen nochmals besonders miteinander zu vergleichen.

Dieser Vergleich erfolgte mittels einer mehrfachen Varianz-Analyse. Wir gingen hierbei von der Annahme aus, daß sich die beiden Quaddel-Typen bei diesen Versuchsreihen völlig gleichartig verhalten, d.h. daß sie von einem Zeitpunkt zum anderen die gleichen Änderungen erfahren. Das Ergebnis dieser Varianz-Analysen findet sich in den Tabellen 18 - 21.

Im einzelnen ergibt sich aus diesen Untersuchungen:

- a) Bei keiner der Versuchsreihen tritt eine signifikante Wechselwirkung zwischen Zeiten und Quaddeln auf, d.h. es ergeben sich statistisch

keine Anhaltspunkte dafür, daß zwischen dem Verhalten der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln und demjenigen der reinen Farbstoff-Quaddeln, abgesehen von ihrer absoluten Größe, Unterschiede bestehen.

- b) In keinem Falle ist die "Varianz zwischen den Zeiten" wesentlich größer als die Rest-Varianz, d.h. eine systematische Änderung in der Größe der Quaddeln im Ablauf des Versuches ist statistisch nicht nachweisbar.

Insgesamt bedeuten die Aussagen a) und b) für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln, daß statistisch keinerlei Hinweise dafür vorliegen, daß eventuelle Änderungen dieser Quaddeln durch andere Ursachen bedingt sein könnten, als sie für die Änderungen der reinen Farbstoff-Quaddel maßgebend sind. Die biologische Hypothese, daß bei diesen Versuchsreihen die Medikation keinen Einfluß auf das Verhalten der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln besitzt, erhält hierdurch einen höheren Grad von Plausibilität. (Ein statistischer Beweis für eine solche Hypothese läßt sich nicht erbringen.)

- c) Die Wechselwirkung zwischen Probanden und Quaddeln ist bei allen Versuchsreihen hoch gesichert. (Ausnahme Versuchsreihe 2b). Der Betrag, um den sich die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel von der reinen Farbstoff-Quaddel unterscheidet, hängt somit in starkem Maße von dem jeweiligen Probanden ab. Wir vermuten auf Grund der vorliegenden Ergebnisse, daß eine starke positive Korrelation zwischen dem Wert der reinen Farbstoff-Quaddel und dem Wert der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel besteht. Eine vorläufige Untersuchung dieses Zusammenhanges ergab einen Korrelationskoeffizienten der Größenordnung $+0,85$. Außerdem zeigte es sich, daß im Mittel die Größe der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel bis auf eine additive Konstante, das 1,8fache der reinen Farbstoff-Quaddel betrug. Diese vorläufigen Ergebnisse sollen nach Vorliegen weiterer Untersuchungen im Rahmen einer methodischen Arbeit eingehender abgehandelt werden.

Die Probanden der Versuchsreihe 2b unterscheiden sich nur geringfügig hinsichtlich ihrer Ausgangslagen. Dies dürfte Ursache dafür sein, daß bei dieser Versuchsreihe keine Wechselwirkung zwischen den Probanden und den Quaddel-Typen auftritt.

6. Bemerkungen über die Berechnung der prozentualen Hemmung

Bedeutet E die Größe der reinen Farbstoff-Quaddel, H_0 die Größe der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor Medikation, H_t die Größe der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel zum Zeitpunkt t nach der Medikation, wo wurde als prozentuale Hyaluronidasehemmung zum Zeitpunkt t der Quotient

$$h = \frac{H_0 - H_t}{H_0 - E} \cdot 100 \%$$

definiert. Soll h eine für alle Probanden charakteristische Größe darstellen, so muß eine Relation der Form

$$(1) \quad h (H_0 - E) = (H_0 - H_t) 100$$

für alle Probanden Gültigkeit besitzen. Dies ist jedenfalls immer dann der Fall, wenn die beiden Größen $(H_0 - E)$ und $(H_0 - H_t)$ nicht wesentlich von den Probanden abhängen. Wie wir oben bemerkten, besteht jedoch zwischen H_0 und E eine Relation der Form

$$H_0 = 1,8 E + K$$

d.h. es ist

$$H_0 - E = 0,8 E + K$$

Aus (1) würde dann folgen

$$(2) \quad 100 (H_0 - H_t) = (0,8 E) h + K h$$

d.h. die Änderung $H_0 - H_t$ der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel müßte wesentlich vom "Ausgangswert E", d.h. vom Probanden abhängen. Aus den statistischen Untersuchungen konnten wir jedoch für einen solchen Zusammenhang keinen Anhaltspunkt finden (s. oben S. 4). Solange ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen ist, erscheint es uns daher nicht sinnvoll, beim Menschen als Maß für die Hyaluronidasehemmung einen nach der obigen Formel berechneten Prozentwert anzugeben. Dennoch seien als Beispiel für die zunächst prozentuale Hemmung die Werte der Versuchsreihe 1 in einer graphischen Darstellung angeführt (s. Abb. 6).

Der wesentliche Unterschied zwischen den Ergebnissen beim Menschen und denjenigen bei Ratten liegt in der Tatsache, daß bei Ratten kaum Unterschiede in der Größe der Quaddeln zwischen den verschiedenen Tieren vorliegen, im Gegensatz zum Menschen, wo diese Unterschiede erheblich sind. Dementsprechend ist die Größe von E bei Ratten kaum variabel, und somit die rechte Seite von (2) weitgehend konstant. In diesem Falle ist die Errechnung einer prozentualen Hemmung als heuristisches Maß durchaus sinnvoll.

Zusammenfassend möchten wir daher feststellen, daß es uns nach dem bisherigen Stand unserer Untersuchungen sinnvoller erscheint, beim Menschen die Hyaluronidasehemmung durch die jeweilige mittlere Abnahme der Quaddeln von einem Zeitpunkt zum anderen zu kennzeichnen, wie dies in den Tabellen 16 und 17 geschehen ist. Dabei möchten wir hervorheben, daß die Werte, die sich an den beiden Meßstellen ergaben, weitgehend gleich sind.

7. Zusammenhang zwischen den Meßstellen (Bein und Bauch)

Abschließend war noch zu prüfen, in welcher Weise die Ergebnisse von der Meßstelle abhängen, d.h. es waren jeweils die Teilversuchsreihen a) und b) miteinander zu vergleichen. Auch dieser Vergleich wurde mittels einer Varianz-Analyse durchgeführt, deren Ergebnisse die Tabellen 22 - 26 wiedergeben. Es wurden hierbei nur die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln miteinander verglichen.

Zugrunde lag die Hypothese, daß sich die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln an den beiden Meßstellen um einen festen, vom Probanden und vom Zeitpunkt der Bestimmung unabhängigen, konstanten Betrag unterscheiden. Im einzelnen ergaben die Varianz-Analysen:

- a) "Die Wechselwirkung Zeiten-Meßstellen" ist bei keiner Versuchsreihe, außer der Versuchsreihe 4 (Avil), statistisch wesentlich größer als die Rest-Varianz. Mit Ausnahme dieser Versuchsreihe ist es daher zulässig anzunehmen, daß sich die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln an den beiden Meßstellen um eine vom Ablauf des Versuches unabhängige, konstante Größe unterscheiden. Bei der Versuchsreihe 4 liegt eine schwache Wechselwirkung zwischen

den Zeiten und den Meßstellen vor, d.h. der Unterschied zwischen den, zur gleichen Zeit an den beiden Meßstellen bestimmten, Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln, hängt anscheinend vom Zeitpunkt der Bestimmung ab. Eine Erklärung für das besondere Verhalten dieser Versuchsreihe, läßt sich aus den übrigen Daten statistisch nicht gewinnen.

- b) Zwischen den Probanden und den Meßstellen liegen bei allen Versuchsreihen hochgesicherte Wechselwirkungen vor, d.h. der Unterschied zwischen der Größe der beiden Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln hängt wesentlich von dem jeweiligen Probanden ab.

Als wesentliches Ergebnis dieses Vergleiches ergibt sich somit, daß zwar stark gesicherte individuelle Unterschiede in der Diffusionsgeschwindigkeit in der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel bestehen, je nach dem diese am Bauch oder am Bein bestimmt worden ist, daß aber der zeitliche Ablauf der Änderung der Diffusionsgeschwindigkeit weitgehend von den Meßstellen unabhängig ist.

Besonders deutlich zeigt sich diese Unabhängigkeit von den Meßstellen in den Abbildungen (bes. Abbildung 1).

D I S K U S S I O N

Die vorgelegten Untersuchungen bestätigen die aus tierexperimentellen Untersuchungen bereits bekannte hyaluronidasehemmende Wirkung des Phenylbutazons auch beim Menschen mit der von uns angewandten Bestimmungsmethodik der Hyaluronidasehemmung. Weiter zeigen die Ergebnisse, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Phenylbutazons sowohl durch Ergotamintartrat als Sympathicolyticum, als auch mit Avil als Antihistaminicum, als auch mit Protaminsulfat als heparininaktivierender Substanz aufgehoben wird. Bei diesen Ergebnissen ist einschränkend zu bemerken, daß unter vorheriger Avil-Gabe ein geringer, wenn auch nicht statistisch faßbarer gegensinniger Verlauf der Kurven der verschiedenen Meßstellen (Bein und Bauch) vorliegt, der vorläufig nicht erklärt werden kann. Möglicherweise spielen unterschiedliche Reaktionen bestimmter Körpergebiete auf die Hyaluronidase eine Rolle, was durch die

bereits erwähnten Untersuchungen von H e i m (25) und K o c h, H e i m und E s c h w e i l e r (26) erklärlich erscheint. Davon unberührt bleibt jedoch die Tatsache einer statistisch gesicherten Aufhebung der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Phenylbutazons durch das verwandte Antihistaminicum. Wenn einleitend betont wurde, daß bisher vorliegende Untersuchungen die Vermutung ableiten lassen, daß die Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen über eine Nebennierenmarkfunktion mit einer Katecholaminausschüttung verläuft, so bilden die Ergebnisse unserer Untersuchungen eine Bestätigung, indem die hyaluronidasehemmende Wirkung des Phenylbutazons durch Ergotamintartrat aufgehoben wird. W e i ß (21) hat zeigen können, daß Ergotamintartrat bei Injektionen von Adrenalin und Noradrenalin speziell deren Hyaluronidasehemmung blockiert. Weiter wurde in der Fragestellung zu unseren Versuchen darauf hingewiesen, daß im Anschluß an eine Katecholaminausschüttung eine Mitwirkung des Heparins und Histamins am Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung beteiligt sein kann. M a x e i n (20) und K o n t i s (22) haben in Tierversuchen die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins bzw. Histamins bestätigt und deren Aufhebung durch vorherige Injektion von Protaminsulfat bzw. eines Antihistaminicums zeigen können. Unsere Untersuchungsergebnisse lassen ergänzend erkennen, daß auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Butazolidins als hyaluronidasehemmenden Therapeuticums sowohl durch Protaminsulfat als auch durch ein Antihistaminicum aufgehoben wird. Die Vermutung einer Mitwirkung des Heparins und Histamins beim Zustandekommen der in vivo Hyaluronidasehemmung gewinnt dadurch weiter an Wahrscheinlichkeit.

TABELLENANHANG

Verzeichnis der Tabellen

Tabellen 1-10	Mittelwerte und Varianzen der zu den einzelnen Zeitpunkten bestimmten Meßwerte.
Tabellen 11-15	Varianz-Analysen zur Ermittlung des Einflusses der Medikation auf die Farbstoff- und auf die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln.
Tabellen 16 und 17	Mittlere, zeitabhängige Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln bei den Versuchsreihen 1a und b.
Tabellen 18 - 21	Varianz-Analysen zum Vergleich des Verhaltens zwischen Farbstoff- und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln bei den Versuchsreihen 2 - 5.
Tabellen 22 - 26	Varianz-Analysen zur Ermittlung des Einflusses der Meßstellen auf die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln.
Tabellen 27 - 36	Meßwerte der einzelnen Versuchsreihen.

TABELLE 1

VERSUCHSREIHE 1a

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	93	239
0'	5	95	300
40'	5	97	280
50'	5	93	257
80'	5	86	263
90'	5	90	284
100'	5	93	106

$n = 6$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1,268$; $p = 95 \%$

Farbstoff+Hyaluronidase - Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	190	1,460
0'	5	183	1,994
20'	5	167	1,085
40'	5	158	965
50'	5	148	893
60'	5	135	585
70'	5	123	259
80'	5	125	198
90'	5	136	110
100'	5	137	197
120'	5	152	386

$n = 10$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 15,873$; $p = 10 \%$

TABELLE 2

VERSUCHSREIHE 1b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	100	454
0'	5	98	559
20'	5	98	350
40'	5	103	511
60'	5	93	223
100'	5	98	495

$$n = 5; \chi^2_{\text{emp.}} = 1,041; p = 95 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	200	2,185
0'	5	192	2,007
20'	5	168	852
40'	5	155	331
50'	5	149	707
60'	5	140	526
70'	5	131	146
80'	5	143	1,328
90'	5	148	1,076
100'	5	148	1,311

$$n = 9; \chi^2_{\text{emp.}} = 9,309; p = 30 \%$$

TABELLE 3

VERSUCHSREIHE 2a

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	4	93	51
0'	4	94	45
20'	4	90	93
40'	4	89	121
80'	4	96	131

$n = 4$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1,357$; $p = 80 \%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	4	198	506
0'	4	194	433
20'	4	195	207
40'	4	195	221
60'	4	193	617
70'	4	194	361
80'	4	195	501

$n = 6$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 1,509$; $p = 95 \%$

TABELLE 4

VERSUCHSREIHE 2b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	4	98	75
0'	4	92	64
20'	4	98	17
40'	4	97	185
60'	4	96	62
80'	4	95	95

$$n = 5; \chi^2_{\text{emp.}} = 4.122; p = 50 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	4	218	448
0'	4	207	377
20'	4	194	375
40'	4	204	518
60'	4	192	576
70'	4	210	1,035
80'	4	206	1,092

$$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.923; p = 90 \%$$

TABELLE 5

VERSUCHSREIHE 3a

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	6	81	243
0'	6	80	173
20'	6	79	281
40'	6	81	170
60'	6	80	216
70'	6	80	293
80'	6	78	283
100'	6	79	312

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.891; p = 99 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase - Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	6	179	917
0'	6	176	689
20'	6	179	978
40'	6	170	630
60'	6	168	900
70'	6	172	1.144
80'	6	177	844
90'	6	174	832
100'	6	176	642

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.833; p = 99 \%$$

TABELLE 6

VERSUCHSREIHE 3b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	6	93	1.244
0'	6	94	1.292
20'	6	90	997
40'	6	96	1.960
60'	6	92	1.128
80'	6	93	1.026
100'	6	90	1.360

$$n = 6; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.940; p = 98 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	6	205	7.365
0'	6	193	5.331
20'	6	194	4.456
40'	6	199	7.467
60'	6	197	6.065
70'	6	200	7.089
80'	6	186	3.339
90'	6	193	4.401
100'	6	199	5.370

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.326; p = 99 \%$$

TABELLE 7

VERSUCHSREIHE 4a

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	99	101
0'	5	96	166
20'	5	96	117
40'	5	100	86
60'	5	99	93
70'	5	107	220
80'	5	100	53
90'	5	97	159
100'	5	98	65

$n = 8$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 3.411$; $p = 80\%$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	216	1.858
0'	5	215	1.827
20'	5	214	1.465
40'	5	205	1.358
60'	5	208	912
70'	5	213	1.150
80'	5	213	1.399
90'	5	207	1.145
100'	5	215	1.271

$n = 8$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0.673$; $p = 99\%$

TABELLE 8

VERSUCHSREIHE 4b

Maßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	114	78
0'	5	112	92
20'	5	115	61
40'	5	113	74
60'	5	111	131
70'	5	111	141
80'	5	115	172
90'	5	112	39
100'	5	113	105

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 3.095; p = 90 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	321	873
0'	5	320	899
20'	5	324	425
40'	5	329	941
60'	5	325	886
70'	5	321	338
80'	5	317	511
90'	5	319	691
100'	5	312	581

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.059; p = 95 \%$$

TABELLE 9

VERSUCHSREIHE 5a

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	91	92
0'	5	90	171
20'	5	92	106
40'	5	91	88
60'	5	90	95
70'	5	88	110
80'	5	92	56
90'	5	96	70

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.635; p = 90 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	174	471
0'	5	171	390
20'	5	171	335
40'	5	168	245
60'	5	169	154
70'	5	172	369
80'	5	170	388
90'	5	175	262

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.625; p = 95 \%$$

TABELLE 10

VERSUCHSREIHE 5b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	104	326
0'	5	104	366
20'	5	104	276
40'	5	105	312
60'	5	107	369
70'	5	103	329
80'	5	104	423
90'	5	108	314

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.206; p = 99 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	219	1.547
0'	5	220	1.991
20'	5	224	1.504
40'	5	221	992
60'	5	213	1.674
70'	5	217	893
80'	5	216	1.144
90'	5	222	1.231

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.001; p = 99 \%$$

TABELLE 11

VERSUCHSREIHE 1a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	6	389	65	1·35	-
Zwischen Probanden	4	5.765	1.441	30·02	0·1 %
Zeiten-Probanden	24	1.150	48		
Gesamt-Varianz	34	7.304	215		

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	10	24.422	2.442	8·50	0·1 %
Zwischen Probanden	4	21.040	5.260	18·32	0·1 %
Zeiten-Probanden	40	11.492	287		
Gesamt-Varianz	54	56.954	1.055		

VERSUCHSREIHE 1b

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	5	256	51	-	-
Zwischen Probanden	4	9.159	2.290	37·54	0·1 %
Zeiten-Probanden	20	1.213	61		
Gesamt-Varianz	29	10.628	367		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	9	22.924	2.547	10·70	0·1 %
Zwischen Probanden	4	33.321	8.330	35·00	0·1 %
Zeiten-Probanden	36	8.562	238		
Gesamt-Varianz	49	64.807	1.323		

TABELLE 12 VERSUCHSREIHE 2a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Zeiten	4	129	32	2°46	-
Zwischen Probanden	3	1.171	390	30°00	0°1 %
Zeiten-Probanden	12	154	13		
Gesamt-Varianz	19	1.454	77		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Zeiten	6	55	9	-	-
Zwischen Probanden	3	5.043	1.681	8°66	0°1 %
Zeiten-Probanden	18	3.495	194		
Gesamt-Varianz	27	8.593	318		

VERSUCHSREIHE 2b

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	5	107	21	-	-
Zwischen Probanden	3	798	266	5°66	1°0 %
Zeiten-Probanden	15	700	47		
Gesamt-Varianz	23	1.605	69		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	6	1.892	315	1°44	-
Zwischen Probanden	3	9.331	3.110	14°20	0°1 %
Zeiten-Probanden	18	3.935	219		
Gesamt-Varianz	27	15.158	561		

TABELLE 13 VERSUCHSREIHE 3a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	34	5	-	-
Zwischen Probanden	5	9.057	1.811	78°73	0·1 %
Zeiten - Probanden	35	801	23		
Gesamt-Varianz	47	9.892	211		

Farbstoff+Hyaluronidase -Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	710	89	1°97	-
Zwischen Probanden	5	36.061	7.212	160°26	0·1 %
Zeiten - Probanden	40	1.818	45		
Gesamt-Varianz	53	38.589	728		

VERSUCHSREIHE 3b

Farbstoff- Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	f _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	6	166	27	-	-
Zwischen Probanden	5	44.170	8.834	304°62	0·1 %
Zeiten - Probanden	30	867	29		
Gesamt-Varianz	41	45.203	1.102		

Farbstoff+Hyaluronidase -Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	1.417	177	--	-
Zwischen Probanden	5	255.920	51.184	241°43	0·1 %
Zeiten - Probanden	40	8.498	212		
Gesamt-Varianz	53	265.835	501		

TABELLE 14

VERSUCHSREIHE 4a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen Zeiten	8	409	51	3°64	1°0 ‰
Zwischen Probanden	4	3.776	944	67°42	0°1 ‰
Zeiten - Probanden	32	463	14		
Gesamt-Varianz	44	4.648	106		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	685	86	1°36	-
Zwischen Probanden	4	47.537	11.884	188°63	0°1 ‰
Zeiten-Probanden	32	2.009	63		
Gesamt-Varianz	44	50.231	1.142		

VERSUCHSREIHE 4b

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	115	14	-	-
Zwischen Probanden	4	3.062	765	47°81	0°1 ‰
Zeiten-Probanden	32	512	16		
Gesamt-Varianz	44	3.689	84		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen Zeiten	8	976	122	1°49	-
Zwischen Probanden	4	21.953	5.488	66°93	0°1 ‰
Zeiten - Probanden	32	2.636	82		
Gesamt-Varianz	44	25.565	581		

TABELLE 15 VERSUCHSREIHE 5a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	174	25	1°19	-
Zwischen Probanden	4	2.562	640	160°00	0°1 %
Zeiten-Probanden	28	592	21		
Gesamt-Varianz	39	3.328	85		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	197	28	-	-
Zwischen Probanden	4	9.374	2.343	60°08	0°1 %
Zeiten-Probanden	28	1.080	39		
Gesamt-Varianz	39	10.651	273		

VERSUCHSREIHE 5b

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Zeiten	7	126	18	1°63	-
Zwischen Probanden	4	10.537	2.634	239°45	0°1 %
Zeiten-Probanden	28	321	11		
Gesamt-Varianz	39	10.984	282		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	458	65	-	-
Zwischen Probanden	4	41.827	10.827	139°41	0°1 %
Zeiten-Probanden	28	2.088	75		
Gesamt-Varianz	39	44.373	1.137		

TABELLE 16

VERSUCHSREIHE 1a

	10	0	20	40	50	60	70	80	90	100	120
10		-7	-23	-32	-42	-55	-67	-65	-54	-53	-38
0	-		-16	-25	-35	-48	-60	-58	-47	-46	-31
20	-	-		-9	-19	-32	-44	-42	-31	-30	-15
40	1.0%	5.0%	-		-10	-23	-35	-33	-22	-21	-6
50	1.0%	1.0%	-	-		-13	-25	-23	-12	-11	+4
60	1.0%	1.0%	5.0%	-	-		-12	-10	+1	+2	+17
70	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	-	-		+2	+13	+14	+29
80	1.0%	1.0%	1.0%	5.0%	-	-	-		+11	+12	+27
90	1.0%	1.0%	5.0%	-	-	-	-	-		+1	+16
100	1.0%	1.0%	5.0%	-	-	-	-	-	-		+15
120	1.0%	1.0%	-	-	-	-	5.0%	5.0%	-	-	

 $s_x = 7.6 \text{ mm}^2$

TABELLE 17

VERSUCHSREIHE 1b

	10	0	20	40	50	60	70	80	90	100
10		-8	-32	-45	-51	-60	-69	-57	-52	-52
0			-24	-37	-43	-52	-61	-49	-44	-44
20	1*0%	5*0%		-13	-19	-28	-37	-25	-20	-20
40	1*0%	1*0%	-		6	-15	-24	-12	-7	-7
50	1*0%	1*0%	-			9	-18	6	-1	-1
60	1*0%	1*0%	5*0%	-	-		9	+3	+8	+8
70	1*0%	1*0%	1*0%	5*0%	-	-		+12	+17	+17
80	1*0%	1*0%	5*0%	-	-	-	-		+5	+5
90	1*0%	1*0%	-	-	-	-	-	-		
100	1*0%	1*0%								0

TABELLE 18

VERSUCHSREIHE 2a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	4	94	23	-	-
Zwischen Probanden	3	739	246	4°24	5°0%
Zwischen Quaddel-Typen	1	106.399	106.399	100°00	0°1%
Zeiten - Probanden	12	1.665	139	2°44	-
Zeiten Quaddeln	4	176	44	-	-
Probanden - Quaddeln	3	3.727	1.242	21°41	0°1%
Rest - Varianz	12	697	58		
Gesamt-Varianz	39	113.497	2.910		

VERSUCHSREIHE 2b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	5	937	187	-	-
Zwischen Probanden	3	4.711	1.570	3°69	5°0%
Zwischen Quaddel-Typen	1	138.352	138.352	100°00	0°1%
Zeiten - Probanden	15	2.449	163	-	-
Zeiten - Quaddeln	5	929	186	-	-
Probanden - Quaddeln	3	3.222	1.074	2°53	-
Rest - Varianz	15	1.276	425		
Gesamt-Varianz	47	151.876	3.231		

TABELLE 19

VERSUCHSREIHE 3a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	326	46	1'59	-
Zwischen Probanden	5	35.898	7.179	100'00	0'1%
Zwischen Quaddel-Typen	1	216.790	216.790	100'00	0'1%
Zeiten - Probanden	35	1.394	40	1'38	-
Zeiten - Quaddeln	7	417	59	2'03	-
Probanden - Quaddeln	5	5.254	1.051	36'24	0'1%
Rest - Varianz	35	1.029	29		
Gesamt-Varianz	95	261.108	2.748		

VERSUCHSREIHE 3b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	6	723	120	1'13	-
Zwischen Probanden	5	206.191	41.238	100'00	0'1%
Zwischen Quaddel-Typen	1	225.578	225.578	100'00	0'1%
Zeiten - Probanden	30	4.923	164	1'55	-
Zeiten - Quaddeln	6	558	93	-	-
Probanden - Quaddeln	5	27.814	5.562	52'47	0'1%
Rest - Varianz	30	3.179	106		
Gesamt-Varianz	83	468.966	5.650		

TABELLE 20

VERSUCHSREIHE 4a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	522	65	1°97	-
Zwischen Probanden	4	38.347	9.586	100°00	0°1%
Zwischen Quaddel-Typen	1	286.286	286.286	100°00	0°1%
Zeiten - Probanden	32	1.422	44	1°33	-
Zeiten - Quaddeln	8	572	71	2°15	-
Probanden - Quaddeln	4	12.966	3.241	98°21	0°1%
Rest - Varianz	32	1.050	33		
Gesamt - Varianz	89	341.165	3.833		

VERSUCHSREIHE 4b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	471	59	1°31	-
Zwischen Probanden	4	15.897	3.974	88°31	0°1%
Zwischen Quaddel-Typen	1	974.480	974.480	100°00	0°1%
Zeiten - Probanden	32	1.701	53	1°18	-
Zeiten - Quaddeln	8	621	78	1°73	-
Probanden - Quaddeln	4	9.118	2.279	50°64	0°1%
Rest - Varianz	32	1.445	45		
Gesamt - Varianz	89	1003.733	11.278		

TABELLE 21

VERSUCHSREIHE 5a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	284	41	1°32	-
Zwischen Probanden	4	10.345	2.586	83°41	0°1%
Zwischen Quaddel-Typen	1	127.360	127.360	100°00	0°1%
Zeiten - Probanden	28	718	26	-	-
Zeiten - Quaddeln	7	87	12	-	-
Probanden - Quaddeln	4	1.691	423	13°64	0°1%
Rest - Varianz	28	855	31		
Gesamt - Varianz	79	141.340	1.789		

VERSUCHSREIHE 5b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	255	36	-	-
Zwischen Probanden	4	42.940	10.735	100°00	0°1%
Zwischen Quaddel-Typen	1	260.947	260.947	100°00	0°1%
Zeiten - Probanden	28	1.298	46	1°15	-
Zeiten - Quaddeln	7	329	47	1°17	-
Probanden - Quaddeln	4	9.425	2.356	58°90	0°1%
Rest - Varianz	28	1.109	40		
Gesamt-Varianz	79	316.303	4.003		

TABELLE 2

VERSUCHSREIHE 1

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	9	46.496	5.166	25° 08	0° 1%
Zwischen Probanden	4	49.921	12.480	60° 58	0° 1%
Zwischen Meßstellen	1	1.282	1.282	6° 22	2° 0%
Zeiten - Probanden	36	11.446	318	1° 54	-
Zeiten - Meßstellen	9	838	93	-	-
Probanden - Meßstellen	4	4.078	1.019	4° 95	1° 0%
Rest - Varianz	36	7.426	206		
Gesamt-Varianz	99	121.487	1.227		

TABELLE 23

VERSUCHSREIHE 2

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	6	1.211	202	1° 18	-
Zwischen Probanden	3	8.466	2.822	16° 50	0° 1%
Zwischen Meßstellen	1	1.245	1.245	7° 28	2° 0%
Zeiten - Probanden	18	4.357	242	1° 41	-
Zeiten - Meßstellen	6	736	123	-	-
Probanden - Meßstellen	3	5.908	1.969	11° 51	0° 1%
Rest - Varianz	18	3.072	171		
Gesamt-Varianz	55	24.995	454		

TABELLE 24

VERSUCHSREIHE 3

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p̄
Zwischen Zeiten	8	926	116	1°15	-
Zwischen Probanden	5	166.860	33.372	100°00	0°1%
Zwischen Meßstellen	1	12.588	12.588	100°00	0°1%
Zeiten - Probanden	40	6.279	157	1°55	-
Zeiten - Meßstellen	8	1.201	150	1°48	-
Probanden - Meßstellen	5	125.122	25.024	100°00	0°1%
Rest - Varianz	40	4.037	101		
Gesamt - Varianz	107	317.013	2.963		

TABELLE 25

VERSUCHSREIHE 4

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	346	43	-	-
Zwischen Probanden	4	40.093	10.023	100°00	0°1%
Zwischen Meßstellen	1	266.887	266.887	100°00	0°1%
Zeiten - Probanden	32	2.402	75	1°07	-
Zeiten - Meßstellen	8	1.315	164	2°34	5°0%
Probanden - Meßstellen	4	29.397	7.349	100°00	0°1%
Rest - Varianz	32	2.242	70		
Gesamt - Varianz	89	342.682	3.850		

TABELLE 26

VERSUCHSREIHE 5

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	447	64	1.07	-
Zwischen Probanden	4	35.532	8.883	100.00	0.1%
Zwischen Meßstellen	1	45.458	45.458	100.00	0.1%
Zeiten - Probanden	28	1.500	54	-	-
Zeiten - Meßstellen	7	208	30	-	-
Probanden - Meßstellen	4	15.670	3.917	65.28	0.1%
Rest - Varianz	28	1.667	60		
Gesamt-Varianz	79	100.482	1.272		

TABELLE 27

VERSUCHSREIHE Ia

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddeln in qmm vor und nach i.m.

Injektion von 0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht

Zeit	I	II	III	IV	V
10' vor	104	108	82	100	72
0' nach	104	108	80	109	72
40' nach	98	108	90	114,5	72
50' nach	96	106	82	110	72
80' nach	76	98	92	100	62
90' nach	80	112	-	101,5	71
100' nach	96	108	89	91	80

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln

Zeit	I	II	III	IV	V
10' vor	244	200	161/ -	197/ -	146
0' nach	244	196	145/ -	195/ -	133
20' nach	180	204	135/140	185/ -	127
40' nach	168	190	138/140	177/ -	114
50' nach	158	184	139/135	157/160	104
60' nach	156	152	130/ -	141/145	96
70' nach	128	130	129/ -	131/139	95
80' nach	124	140	135/138	123/ -	104
90' nach	132	148	140/135	140/ -	120
100' nach	132	152	125/ -	142/161	124
120' nach	146	160	132/140	182/ -	135

TABELLE 28

VERSUCHSREIHE 1b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln

Zeit		I	II	III	IV	V
10'	vor	112	132	81	92	85
0'	nach	112	132	72	90	86
20'	nach	108	120	-	104,5	80
40'	nach	116	134	79	-	85
60'	nach	98	114	83	94,5	75
100'	nach	128	112	71	87	92

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln

Zeit		I	II	III	IV	V
10'	vor	252	240	161/ -	200/ -	146
0'	nach	248	220	149/ -	199/ -	145
20'	nach	208	180	140/158	170/172	132
40'	nach	180	160	139/ -	153/170	135
50'	nach	180	156	- / -	160/167	128
60'	nach	148	176	113/122	132/ -	126
70'	nach	144	144	113/119	124/130	125
80'	nach	168	184	96/97	150/ -	114
90'	nach	184	172	99/106	140/162	128
100'	nach	190	160	91/93	156/161	139

TABELLE 29

VERSUCHSREIHE 2a

Meßstelle: Bauch

0,02 ccm Butazolidin/ kg Körpergewicht i.m.

nach s.c. Injektion von 0,5 mg Ergotamintartrat

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV
10' vor	103	91	86	92
0' nach	103	92	87	93
20' nach	98	94	76	92
40' nach	102	85	76	92
80' nach	104	-	80	102

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV
10' vor	198	185	230	180
0' nach	191	173	223	191
20' nach	176	191	211	200
40' nach	180	183	205	210
60' nach	171	179	197	227
70' nach	170	189	205	213
80' nach	174	181	200	224

TABELLE 30

VERSUCHSREIHE 2b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV
10' vor	98	97	89	110
0' nach	94	81	94	100
20' nach	100	101	92	100
40' nach	108	102	77	100
60' nach	98	105	-	95
80' nach	100	-	81	103

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV
10' vor	200/ -	229/ -	200	242/ -
0' nach	177/190	227/ -	198	205/230
20' nach	176/179	220/ -	199	179/182
40' nach	182/200	224/ -	179	223/ -
60' nach	171/-	223/ -	175	192/203
70' nach	173/ -	213/218	200	250/ -
80' nach	165/ -	209/216	201	245/ -

TABELLE 31

VERSUCHSREIHE 3a

Meßstelle: Bauch

0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht i.m.

30 Min. nach s.c. Injektion von 0,6 mg Ergotamintartrat

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV	V	VI
10' vor	96	90	59	65	80	94
0' nach	97	84	69	66	73	94
20' nach	98	90	65	57	72	93
40' nach	93	90	70	62	80	93
60' nach	99	84	63	63	78	91
70' nach	100	91	57	-	78	91
80' nach	92	83	53	62	90	91
100' nach	92	98	55	65	73	94

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV	V	VI
10' vor	211	185	150	135/ -	190	204
0' nach	200	180	154	136/ -	190	200
20' nach	213	179	166	125/ -	190	202
40' nach	190	183	149	125/132	183	187
60' nach	192	173	132	130/ -	190	194
70' nach	203	179	139	122/ -	190	200
80' nach	211	168	158	130/137	191	201
90' nach	199	168	160	125/129	190	203
100' nach	190	181	166	129/131	193	198

TABELLE 32

VERSUCHSREIHE 3b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV	V	VI
10' vor	105	160	76	69	70	79
0' nach	112	160	77	69	70	77
20' nach	96	152	77	67	73	79
40' nach	105	182	74	61	77	80
60' nach	95	158	80	67	73	80
80' nach	102	154	-	71	79	75
100' nach	103	160	69	65	69	-

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV	V	VI
10' vor	230/ -	367/ -	184	139/ -	160	149
0' nach	227/ -	324/ -	183	125/ -	149	152
20' nach	226/ -	315/ -	179	138/ -	155	152
40' nach	221/224	343/382	170	127/ -	157	154
60' nach	215/223	332/348	196	121/129	154	147
70' nach	198/219	359/363	196	124/ -	153	162
80' nach	189/ -	283/366	193	133/140	160	145
90' nach	200/ -	304/383	-	115/115	161	148
100' nach	210/ -	320/327	235	124/132	160	142

TABELLE 33

VERSUCHSREIHE 4a

Meßstelle: Bauch

0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht i.m.

20 Minuten nach i.m. Injektion von 2,0 ccm Avil

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV	V
10' vor	90	90	100	114	103
0' nach	90	80	98	115	99
20' nach	83	88	100	110	101
40' nach	91	95	96	114	105
60' nach	90	88	100	111	104
70' nach	93	95	106	130	110
80' nach	100	90	98	110	103
90' nach	90	80	98	111	107
100' nach	91	90	98	110	100

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV	V
10' vor	178	180	200	270	255
0' nach	180	180	196	275	245
20' nach	181	176	206	262	245
40' nach	171	180	186	248	243
60' nach	180	189	192	250	230
70' nach	185	180	202	255	242
80' nach	175	179	210	248	255
90' nach	188	162	203	240	240
100' nach	180	192	200	262	245

TABELLE 34

VERSUCHSREIHE 4b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV	V
10' vor	108	108	114	129	110
0' nach	108	108	111	128	103
20' nach	110	110	115	128	110
40' nach	111	110	110	128	106
60' nach	101	101	110	129	110
70' nach	101	101	112	130	113
80' nach	111	103	118	137	109
90' nach	103	110	118	118	111
100' nach	101	109	118	128	110

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit	I	II	III	IV	V
10' vor	328	340	288	355	292
0' nach	328	321	288	364	298
20' nach	330	330	298	352	311
40' nach	358	339	281	349	318
60' nach	340	331	283	361	310
70' nach	340	323	300	338	305
80' nach	330	321	290	346	300
90' nach	310	330	290	359	308
100' nach	329	318	283	338	290

TABELLE 35

VERSUCHSREIHE 5a

Meßstelle: Bauch

0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht i.m.

10 Minuten nach i.m. Injektion von 5,0 ccm Protaminsulfat

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit		I	II	III	IV	V
10'	vor	95	85	92	105	80
0'	nach	92	85	90	110	74
20'	nach	96	85	100	102	78
40'	nach	98	85	95	100	78
60'	nach	91	81	100	100	80
70'	nach	100	80	83	100	80
80'	nach	95	95	90	101	81
90'	nach	98	93	90	110	90

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit		I	II	III	IV	V
10'	vor	180	151	165	206/210	165
0'	nach	173	146	180	195/200	160
20'	nach	175	160	170	200/ -	152
40'	nach	176	151	160	191/ -	162
60'	nach	166	160	160	190/ -	171
70'	nach	181	151	165	200/ -	161
80'	nach	175	151	167	201/ -	156
90'	nach	172	161	180	201/ -	163

TABELLE 36

VERSUCHSREIHE 5b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln in mm^2

Zeit		I	II	III	IV	V
10'	vor	105	122	90	120	81
0'	nach	108	121	90	121	78
20'	nach	103	121	90	120	85
40'	nach	108	118	90	124	83
60'	nach	111	130	98	118	80
70'	nach	105	121	90	120	80
80'	nach	100	130	94	119	78
90'	nach	110	129	100	119	83

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm^2

Zeit		I	II	III	IV	V
10'	vor	226	244	165	260/270	195/199
0'	nach	225	243	160	270/281	189/199
20'	nach	215	240	175	280/ -	212/ -
40'	nach	215	241	175	258/ -	214/ -
60'	nach	201	241	160	265/ -	197/ -
70'	nach	204	228	185	263/ -	205/ -
80'	nach	214	230	171	263/ -	204/ -
90'	nach	230	248	180	261/ -	192/ -

ABBILDUNGSANHANG

----- = Inhalt der Farbstoff-Quaddeln am Bein

————— = Inhalt der Farbstoff-Quaddeln am Bauch

- . - . - . - . - = Inhalt der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln am Bein

. . - . . - . . - = Inhalt der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln am Bauch

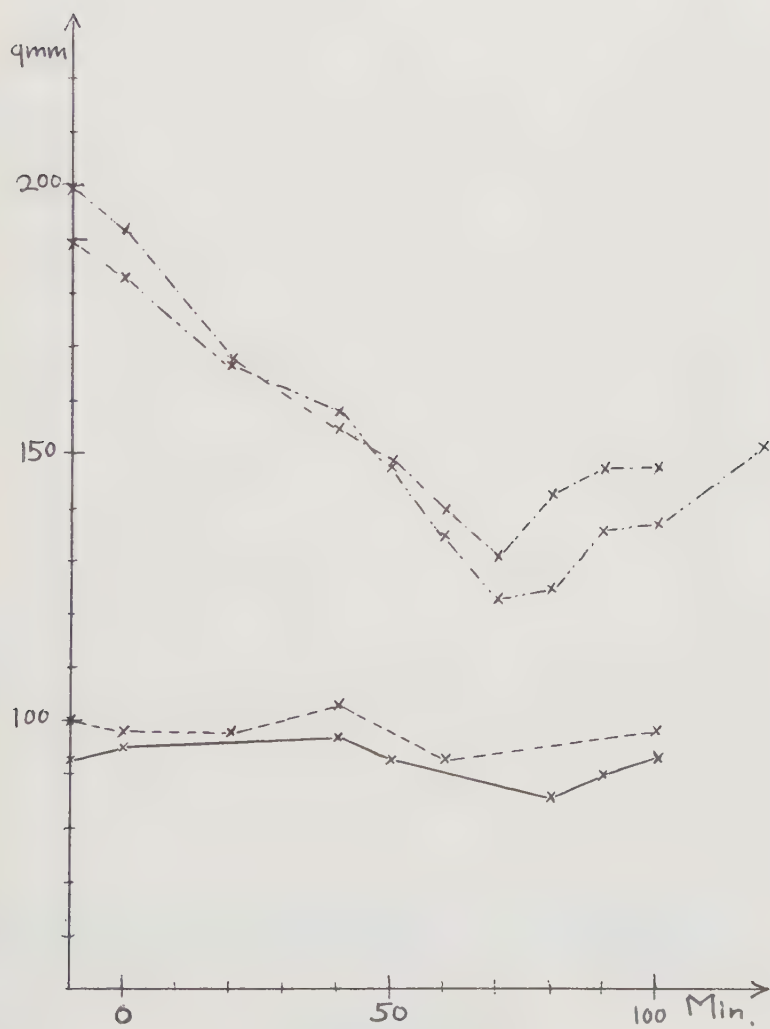


Abbildung 1

Ausbreitung der Quaddeln nach i.m. Injektion von
0,02 ccm Butezolidin/kg Körpergewicht,

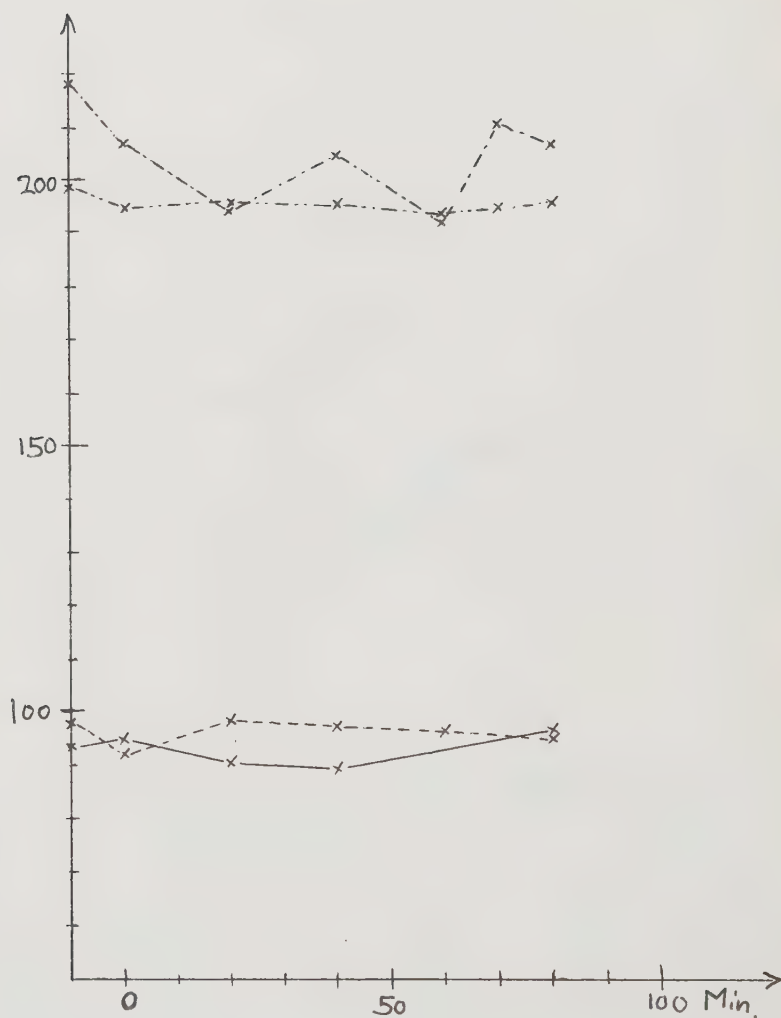


Abbildung 2

Ausbreitung der Quaddeln bei Injektion von
0,02 ccm Butezolidin/kg Körpergewicht 30 Min.
nach Injektion von 0,5 mg Ergotamintrtrat.

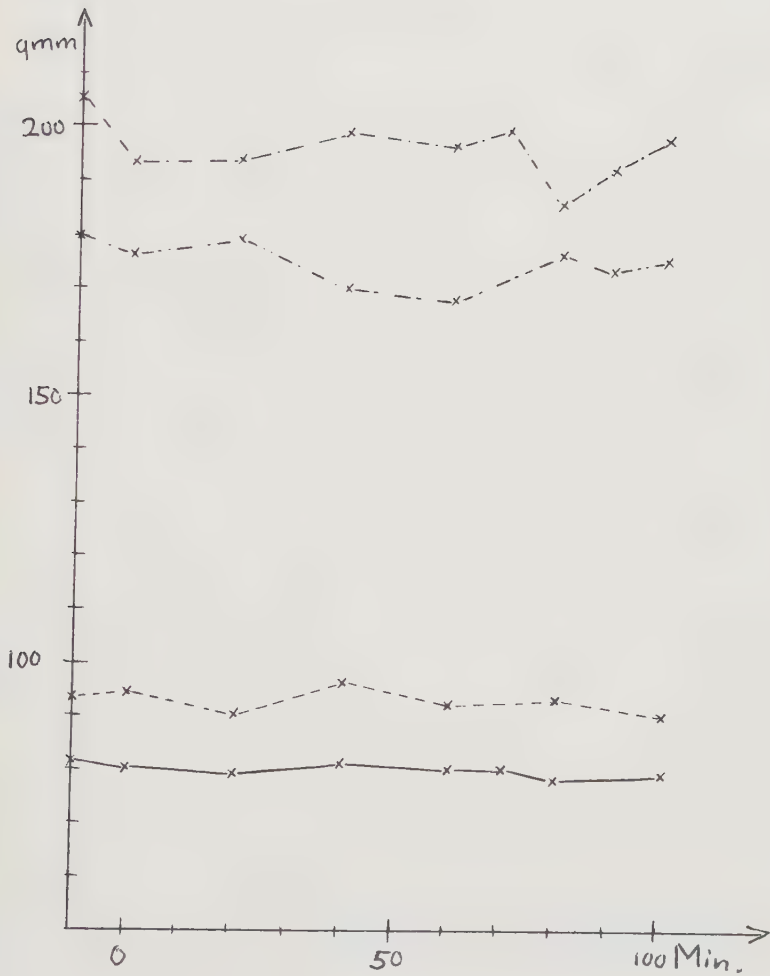


Abbildung 3

Ausbreitung der Quaddeln bei Injektion von
0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht 30 Min.
nach s.c. Injektion von 0,6 mg Ergotamin tartrat.

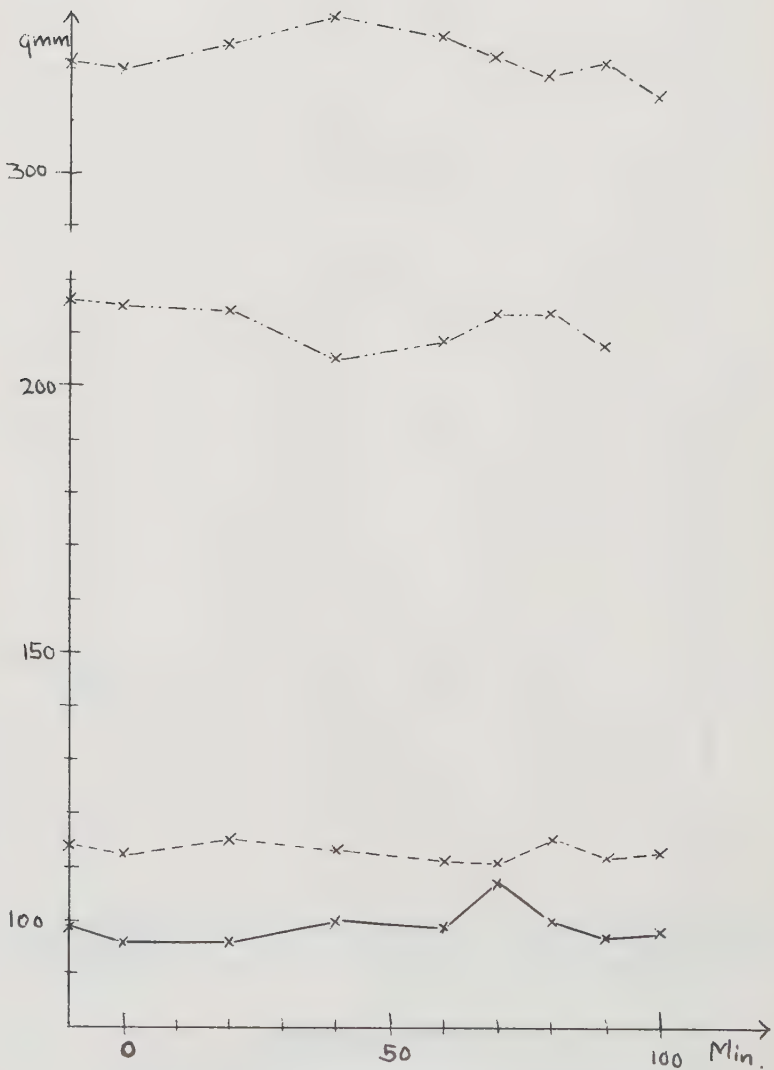


Abbildung 4

Ausbreitung der Quaddeln bei Injektion von
0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht 20 Min.
nach i.m. Injektion von 2,0 ccm Avil.

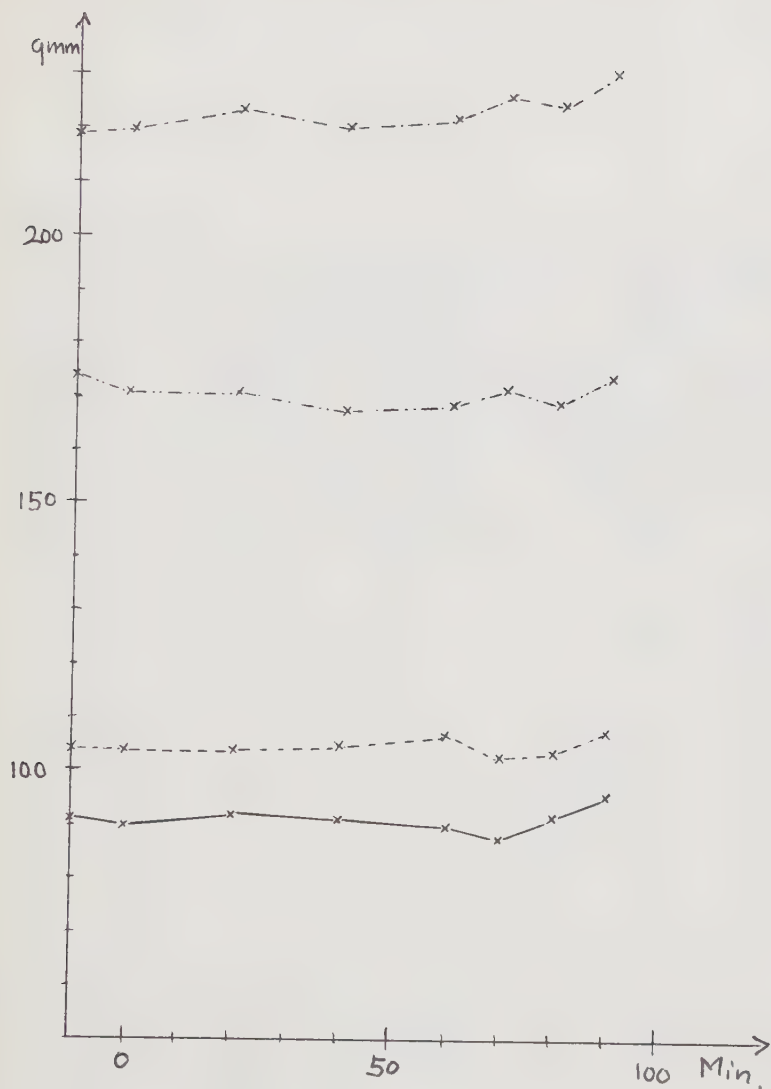
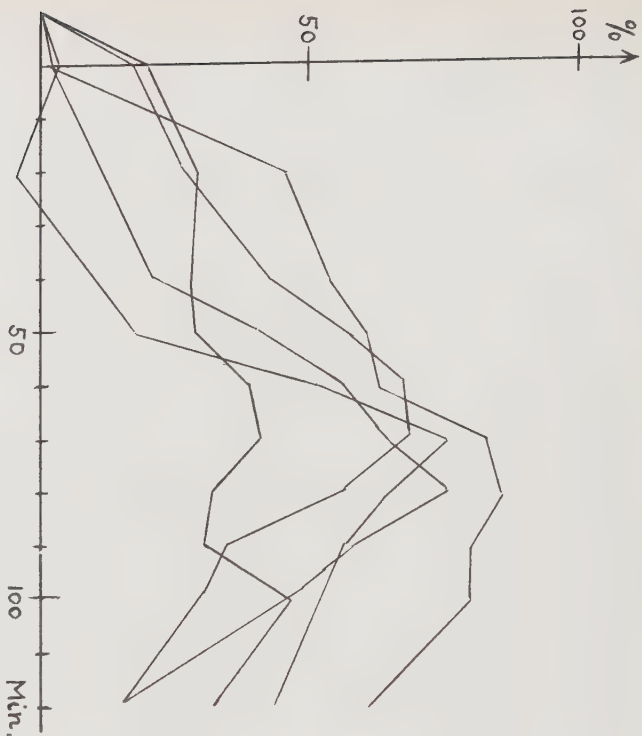


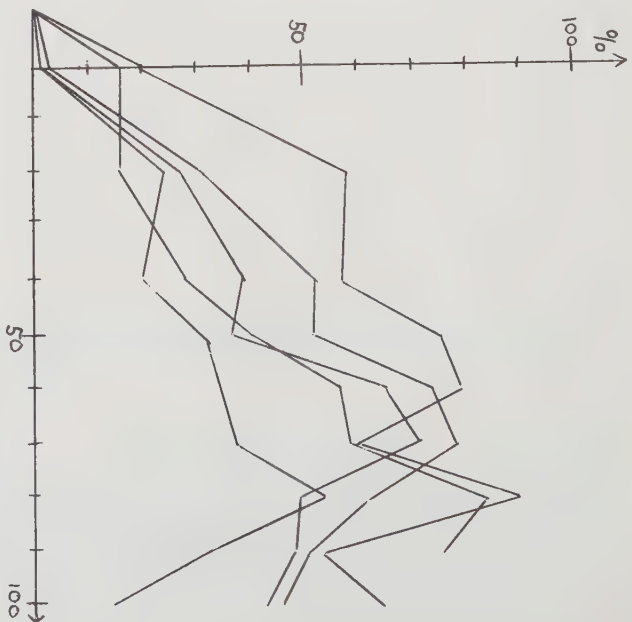
Abbildung 5

Ausbreitung der Quaddeln bei Injektion von
0,02 ccm Butazolidin/kg Körpergewicht 10 Min.
nach i.m. Injektion von 5,0 ccm Protaminsulfat.



Messstelle: Bauch

Abbildung 6



Messstelle: Birn

Prozentuale Hyaluronidasehemmung nach i.m. Injektion von 0,02 cem Butazolidin/kg Körpergewicht.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorgelegten Untersuchungen bestätigen mit einer von uns angewandten Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddelmethode am Menschen die vom Phenylbutazon bekannte hyaluronidasehemmende Wirkung. Der hyaluronidasehemmende Effekt des Butazolidins ist durch vorherige Injektion von Ergotamintartrat als Sympathicolyticum, von Avil als Antihistaminicum und von Protaminsulfat als heparininaktivierender Substanz aufzuheben. Im Zusammenhang mit bereits vorliegenden Versuchsergebnissen anderer Autoren bestätigen diese Befunde einen über eine Katecholaminausschüttung verlaufenden Wirkungsmechanismus hyaluronidasehemmender Substanzen und lassen eine Mitwirkung des Heparins und Histamins in diesem Wirkungsablauf diskutieren.

An dieser Stelle erlaube ich mir Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung der Arbeit besonders Dank zu sagen. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. H. Mathies für die Anregungen und die Mitgestaltung der Arbeit in stets gewährten Diskussionen. Herrn Diplom-Mathematiker K.G. Liebrich danke ich für die Durchführung der statistischen Berechnungen.

Die geprüften Substanzen wurden uns freundlicherweise von den Firmen J.R. Geigy A.G. (Butazolidin), Sandoz A.G. (Gynergen), Farbwerke Höchst A.G. (Avil), Deutsche Hoffmann-La Rosch A.G. (Protaminsulfat) als Versuchsmuster zur Verfügung gestellt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Mathies, H.: Med. Klinik 52 (1957), 1676
- 2 Mathies, H.: Arzneim.forsch. 8, (1958), 233
- 3 Mathies, H. und Jankowski A.: Klin. Wschr. 35 (1957), 892
- 4 Mathies, H.: im Manuskript
- 5 Mathies H. und v. Werther G.: Arzneim.forsch. eingereicht
- 6 Mathies, H.: Zschr.f. ges. exper. Med., im Druck
- 7 Mathies, H.: im Manuskript
- 8 Mathies, H. und v. Werther G.: Zschr. angew. Bäder- und Klimahk. 5: (1958), 503
- 9 Jankowski, A.: Diss. München 1957
- 10 Hartmann, M.: Diss. München 1959
- 11 Gerson, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 12 Schlierf, G.: Diss. München 1959
- 13 Rösch, U.: Diss. München 1959
- 14 Domenjöz, R.: Arch. exper. Path. und Pharmacol. 225(1955), 14
- 15 Mathies, H.: Acta Endocrinologica (Kopenhagen) eingereicht
- 16 Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 17 Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 18 Poulantzas, J.: Diss. München 1958
- 19 Lingnau, W.: Diss. München in Vorbereitung
- 20 Maxein, H.: Diss. München in Vorbereitung
- 21 Weiß, G.: Diss. München in Vorbereitung
- 22 Kontis, N.: Diss. München in Vorbereitung
- 23 Madinaveitia, J.: Biochemie J. 32 (1938), 1806

- 24 Gibian, H.: Angew. Chemie 63 (1951), 105 (dort weitere Lit.)
- 25 Heim, E.: Berliner und Münchener Tierärztl. Wschr. (1953), 374
- 26 Koch W., Acta Endocrinologica 16 (1954), 369
Heim E.,
Eschweiler J.:

□ □ □ □ □

LEBENS LAUF

Ich wurde am 28. September 1935 in Hörzhausen geboren, wo ich auch die Volksschule besuchte. 1945 trat ich in die Städtische Oberrealschule in Schrobenhausen ein, in der ich 1954 das Abitur ablegte.

Im November 1954 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und beendete es 1960 mit dem Staatsexamen.

Seit Juni 1958 war ich an der Medizinischen Poliklinik München mit der Bearbeitung meines Promotionsthemas beschäftigt.

